

Nuevas indicaciones y objetivos terapéuticos en las dislipemias

El tratamiento con fármacos hipolipemiantes ha presentado en los últimos años un cambio sustancial debido a la incorporación de otros grupos candidatos al tratamiento farmacológico, como los diabéticos, las continuas controversias sobre la forma de identificar a los pacientes de alto riesgo y una mayor exigencia en los objetivos de control. El objetivo de control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) constituye el eje sobre el que giran todas las estrategias con fármacos hipolipemiantes recomendadas por las guías clínicas. Un cLDL < 100 mg/dl se ha convertido en la cifra emblemática en pacientes diabéticos y con enfermedad cardiovascular, mientras que un cLDL de 130 mg/dl lo es en prevención primaria¹. El Adult Treatment Panel III concluye que el objetivo ha de ser aún más bajo, un cLDL < 70 mg/dl, en pacientes en prevención secundaria con un riesgo muy alto². Esta afirmación se desprende de los resultados de los nuevos ensayos clínicos que comparan 2 estatinas o estatinas en distintas dosis³⁻⁶.

Paradójicamente, la mayoría de los ensayos clínicos no sigue la estrategia de alcanzar un objetivo, sino que se utiliza una dosis fija en todo el estudio. La justificación de un determinado objetivo responde más a cuestiones de índole práctica que a evidencias científicas. Es más sencillo trabajar con la consecución de determinados valores que calcular porcentajes de reducción del cLDL con las estatinas, a pesar de que esto último determina el beneficio en la reducción de la enfermedad cardiovascular⁷.

Hay varias posibilidades para conseguir los objetivos de control de cLDL mediante la utilización de los fármacos disponibles con un efecto en este componente del perfil lipídico. Se dispone de 4 grupos de fármacos hipolipemiantes: las estatinas, las resinas secuestradoras de ácidos biliares, los fibratos y la ezetimiba, de reciente comercialización. Las estatinas aisladamente o el resto en combinación con éstas sirven para diseñar las distintas estrategias terapéuticas.

El inicio de la escalada terapéutica requiere empezar el tratamiento con el fármaco más adecuado y en la dosis correcta, y éste es, sin duda, una estatina, ya que dispone de las evidencias más numerosas y concluyentes. Posteriormente, si no se alcanzan los objetivos, hay varias posibilidades: aumentar las dosis de estatinas, asociar ezetimiba o combinar otros fármacos, como las resinas o los fibratos. Las distintas estrategias terapéuticas se analizarán en fun-

ción de su eficacia en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, la seguridad y la factibilidad práctica.

Tratamiento inicial

Los conocimientos básicos sobre el tratamiento hipolipemiente derivan del análisis de los resultados de múltiples ensayos clínicos realizados con estatinas en la segunda mitad de la década de los noventa y a principios del siglo XXI. La mayoría de los estudios utiliza una dosis única, mantenida durante todo el seguimiento y diferente según la estatina utilizada: simvastatina 20-40 mg/día, pravastatina 40 mg/día, lovastatina 20-40 mg/día, atorvastatina 10 mg/día o fluvastatina 80 mg/día. Las estatinas en las dosis referidas constituyen el pilar básico sobre el que se asienta el resto de las estrategias terapéuticas⁷.

Dosis máxima de estatinas

Últimamente, han aparecido estudios de comparación entre 2 estatinas que tienden a comparar las dosis máximas con las anteriormente comentadas en el tratamiento inicial³⁻⁶. Los resultados muestran un beneficio adicional con las dosis máximas, aunque de una magnitud inferior al obtenido cuando se comparan las estatinas con el placebo. La atorvastatina en dosis de 80 mg/día acumula la mayor experiencia, ya que es la más potente disponible en España. Esta escalada terapéutica se muestra relativamente segura. Y decimos relativamente porque los datos de seguridad de los ensayos clínicos se han obtenido tras excluir previamente a las personas que han presentado efectos adversos con dosis inferiores y realizar un seguimiento más exhaustivo de los pacientes que en la práctica clínica, ya que se conoce de antemano que aumentar la dosis incrementa el riesgo de miopatía y hepatopatía⁸. Por otro lado, duplicar la dosis de estatinas consigue un efecto discreto en la reducción del cLDL (aproximadamente un 6% del valor del cLDL sin tratamiento) si se compara con la reducción obtenida con las dosis iniciales (hasta un 37%)⁹.

Estatinas y ezetimiba

La asociación de la ezetimiba cuando no se consiguen los objetivos de control con la estatina constituye la indicación fundamental de este fármaco. La ezetimiba reduce un 20-25% el valor del cLDL en pacientes tratados con una esta-

tina¹⁰ y, por lo tanto, tendría un efecto mayor que el conseguido al duplicar o triplicar la dosis de una estatina. La magnitud de la reducción del cLDL, que consigue en un porcentaje elevado de casos la consecución del objetivo terapéutico, y su fácil tratamiento son las ventajas de utilizar esta asociación. Los efectos adversos descritos muestran un riesgo incrementado de hipertransaminemia, pero sin que hasta el momento se haya descrito una mayor incidencia de miopatías que el inherente a la estatina. Sin embargo, estas afirmaciones deben ponderarse por la reciente aparición en el mercado de este fármaco. El argumento en contra de esta estrategia radica en que los estudios de reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares están en fase de elaboración y, por tanto, aún no se dispone de los resultados.

Estatinas con fibratos

La acción complementaria sobre el perfil lipídico de los fibratos y estatinas establecería una asociación lógica de fármacos hipolipidémicos. Los fibratos actúan sobre los triglicéridos, las estatinas sobre el cLDL y, además, se potencia el efecto principal de cada fármaco. Pese a que los fibratos llevan más tiempo en el mercado, se dispone de menos estudios de intervención a largo plazo y los existentes muestran unos resultados más discretos. La seguridad de estos fármacos ha estado en entredicho desde los primeros estudios; el gemfibrozilo fue uno de los fármacos implicados en la retirada de la cerivastatina y, además, se ha constatado que la asociación de estatinas y fibratos aumenta el riesgo de hepatopatía y miopatía, aunque posiblemente no tanto como se creía¹¹. Estas circunstancias sobre su seguridad, unido a la escasez de evidencias publicadas sobre el efecto de la asociación de estatinas y fibratos en la reducción de la enfermedad cardiovascular, hacen que sea recomendable circunscribir esta estrategia a casos muy seleccionados, por ejemplo, con unos triglicéridos muy elevados después del tratamiento con estatinas, y con un seguimiento muy estrecho.

Estatinas con resinas

La mala palatabilidad, los efectos adversos digestivos, la disminución de la absorción de otros fármacos y vitaminas, junto con su efecto hipertriglicéridémico, han conducido a una escasa utilización clínica de las resinas. Pese a ello, estos fármacos, cuando se asocian con las estatinas, producen una reducción importante del cLDL con una buena seguridad.

Seguridad de las estrategias terapéuticas

El tratamiento con las dosis iniciales de estatinas pero, sobre todo, el incremento de las dosis o la asociación de ezetimiba o, más aún, de un fibrato, exige un cuidado especial del médico en el seguimiento del paciente. La medida más eficaz consiste en informar y preguntar al paciente en cada visita sobre los síntomas de miopatía¹² (tabla 1) debilidad

TABLA 1
Fármacos y condiciones clínicas que aumentan el riesgo de miopatía

Enfermedades crónicas (insuficiencia renal y diabetes)
Múltiples fármacos
Intervenciones quirúrgicas
Dosis altas de estatinas
Estatinas en combinación
Fibratos
Ácido nicotínico (no claramente establecido)
Ciclosporina
Antifúngicos azoles
Antibióticos macrólidos
Inhibidores de las proteasas del VIH
Trazodona
Verapamilo
Amiodarona
Abuso del alcohol
Zumo de pomelo (> 1/4 de litro diario)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

o dolor muscular, y considerar las circunstancias y los fármacos que aumentan el riesgo de miopatía. El seguimiento siempre debe incluir la determinación de las transaminasas y algunos autores recomiendan que se determine la concentración de creatinina antes de iniciar el tratamiento para utilizarlo como valor de referencia con el obtenido con las posteriores evaluaciones.

Propuesta de estrategia terapéutica

La primera actuación consiste en seleccionar a los candidatos a tratamiento farmacológico hipolipidemiante, en los que las medidas higienicodietéticas no hayan conseguido los objetivos propuestos. Los candidatos son los pacientes con enfermedad cardiovascular, indicación claramente establecida, los diabéticos, sobre todo los que presentan otro factor de riesgo, y los pacientes sin enfermedad cardiovascular pero con un riesgo cardiovascular alto calculado con la tabla de SCORE.

En segundo lugar, los candidatos al tratamiento deben recibir las estatinas en las dosis utilizadas en los ensayos clínicos (v. el apartado «tratamiento inicial») siempre que el cLDL se encuentre por encima de 100 mg/dl en la prevención secundaria y la diabetes y sea de 130 mg/dl en la prevención primaria. Este punto constituye el apartado básico del tratamiento hipolipidemiante.

Por último, si con el tratamiento anterior no se han alcanzado los objetivos terapéuticos de cLDL, el médico debe seleccionar una estrategia basada en aumentar la dosis de estatina o, alternativamente, asociar la ezetimiba. El resto

de las asociaciones tiene un papel secundario en la reducción del cLDL.

Antonio Maiques Galán

Médico de Familia. Centro de Salud de Manises. Manises. Valencia. España.

Bibliografía

1. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
4. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
6. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
8. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14 236 patients. *Am J Cardiol*. 2006;97:61-7.
9. Maiques A, Franch M, Fluixá C. Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004;28:89-100.
10. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quito K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1084-91.
11. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother*. 2001;35:908-17.
12. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation*. 2002;106:1024-8.